Aus der Städtischen Frauenklinik Charlottenburg
(Direktor: Prof. Dr. P. Schäfer)

Beitrag zur Kasuistik der Granulosazelltumoren

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des

Medizinischen Doktorgrades

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

vorgelegt von

Rudolf Hartmann

aus Burgstädt i. Sa.

Tag der Promotion: 31. Dezember 1940

Druck: Karl und Richard Hoffmann, Charlottenburg, Schillerstr. 44

M 386

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin
Dekan: Prof. Dr. Kreuz
Referent: Prof. Dr. Schäfer
Korreferent: Prof. Dr. Wagner

Beitrag zur Kasuistik der Granulosazelltumoren

In den meisten Lehrbüchern sind die Granulosazelltumoren bisher garnicht oder nur ganz kurz erwähnt. Als gesonderte Geschwulstart wurden sie kaum behandelt, sondern zu den verschiedensten anderen Tumoren, meist Karzinomen gezählt. Andererseits wurden die Namen Follikulom, Oophorom und Granulosazelltumor für Geschwülste angewendet, die teils den Adenomen, teils den Karzinomen angehören oder auch mit dem sogenannten Brenner-Blastomen oder Sarkomen identifiziert. (Nebenbei: Brenner-Blastome auch als gutartige Form der follikuloiden Formen der Granulosazelltumoren aufgefaßt. R. Meyer hat jedoch eindeutig nachgewiesen, daß keinerlei Beziehungen zum Granulosazelltumor bestehen). Die Namensgebung resultiert aus Zellbildungen des Geschwulstparenchyms, die mit Follikeln und Eiern Aehnlichkeit haben.

Acconci war 1890 der erste, der eine Neubildung von Ureiern in einem malignen Kystom beschrieb. Er setzte sich damit im Gegensatz zu Waldeyer, der eine postembryonale Neubildung von Ureiern und Primärfollikeln ablehnt. Sollte es doch einmal zur Bildung von Epithelgebilden kommen, die Primordialfollikeln ähnlich sind, so wird nach Waldeyers Ansicht niemals ein Graaf'scher Follikel daraus entstehen, sondern immer nur abnorme pathologische Dinge, Kystome, Adenome oder Karzinome. Acconci war jedoch fest davon überzeugt, daß es sich in seinem Falle um neugebildete Follikel handelte.

Es folgten weitere gleichlautende Ergebnisse. 1893 veröffentlichte Emanuel 2 Fälle von Ureierbildung in Karzinomen.

1899 beschreibt Kworostansky in Dermoidcysten vorkommende Ureier in verschiedenen Entwicklungsstadien.

Diese Befunde erfuhren auch Ablehnung und Widerlegung. Liepmann erklärte diese Gebilde als „Produkte regressiver Metamorphosen". Er äußerte sich: „Es ist mit den Eiern in Karzinomen wie mit den Krebsparasiten. Der Wunsch solches zu sehen, ist der Vater der Gedanken".

Während das reine Oophorom abgelehnt wurde, wurden von verschiedener Seite Ovarialtumoren beschrieben, die follikelähnliche Gebilde enthielten.

1894 sieht v. Mengershausen zum ersten Mal richtige Primordialfollikelbildung in einem Karzinom und nennt dieses „Adenocarcinoma folliculare ovarii". Der Tumor baue sich aus Bildungen auf, die alle Charaktere eines Primärfollikels tragen mit Ausnahme des Einzelkernes. v. Kahlden hat 1895 denselben Tumor nochmals bearbeitet und ihn als Adenom des Graaf'schen Follikels mit Uebergang in Karzinom aufgefaßt, entstanden durch Proliferation der Primärfollikel.

Gottschalk folgt 1899 mit der Beschreibung einer kleincystischen, bösartigen Eierstocksgeschwulst, die er Folliculoma malignum ovarii nannte. Als besonderes Charakteristikum derselben führt er an, Bildung kugeliger, kernführender Körper. Hat die Schichtung von Kernen im Inneren eine gewisse Dichte erreicht, so kommt es im Zentrum zu einer flüssigen Umwandlung, bis zuletzt ein Bläschen mit einschichtiger, kubischer Wandung übrigbleibt. Vorbild für diese Bildungen sind die Primordialfollikel, nur daß die Eizelle fehlt, weiterhin fehlen eine eigene Bindegewebshülle und dem Epithel die Zellgrenzen. Letztere beiden Merkmale werden mit der Bösartigkeit der Geschwulst in Zusammenhang gebracht. Daß die follikelartigen Geschwulstkörper auch in der Markzone vorkommen, liegt entweder daran, daß sie von der Rindenzone her einwandern, oder aber es sind in der Markschicht Primordialfollikel aus der Embryonalzeit erhalten geblieben.

Schröder nimmt in seiner 1901 erschienenen Arbeit einen postfötalen Bildungsversuch von Follikeln an. Er beschreibt in den Tumoralveolen, die ihm den Eindruck von Krebsalveolen machten, follikelartige Gebilde. Die an und für sich wahllos durcheinanderliegenden Alveolenzellen, ordnen sich radiär an und umgeben so zu mehreren eine homogene Scheibe, in der man bei stärkerer Vergrößerung eine zwiebelschalenähnliche Struktur erkennt. Selten liegt einmal ein Kern innerhalb der Gebilde, wenn ja, dann handelt es sich um eingewanderte Zellen. Ein Analogon zu seinen Protoplasmascheiben sieht Schröder in den

von verschiedenen Forschern beschriebenen Epithelvakuolen, identisch mit den Call-Exner'schen Körperchen! Nach Ingiers Ansicht handelt es sich um letztere Gebilde, von denen Acconci, Emanuel und Amann behaupteten, daß es Primärfollikel gewesen seien. Gleich Gottschalk nennt Schröder die Geschwulst Folliculoma malignum ovarii.

Im gleichen Jahr wie Schröder veröffentlichte Lönneberg eine Arbeit „Ovarialkrebs mit follikelähnlichem Typus des Krebsgewebes, kurz Carcinoma folliculoides". Ingier deutet diesen Fall so, daß durch Degeneration mikroskopische Cysten gebildet werden, in deren Lumina gequollene Epithelzellen als ähnliche Bildungen liegen. Er selbst beschreibt 2 Fälle und deutet die follikelähnlichen Gebilde als Karzinomzellen in verschiedenen Phasen der Entwicklung. Zuerst liegen einzelne Geschwulstzellen im Gewebe, bald sind es kleine Zellhaufen. Eine oder die andere Zelle vergrößert sich, z. B. als Vorbereitung zur Teilung und drängt dabei die umgebenden Zellen beiseite. Diese werden nun zirkulär um die vergrößerte Zelle gelagert. Es kommt das Bild eines Primärfollikels zustande. Eine postfötale Neubildung von Eiern wird von Ingier, sowie den meisten Forschern abgelehnt. Die in Tumoren als Ureier und Primärfollikel beschriebenen Gebilde sind nach seiner Meinung morphologische Mißdeutungen. Der Name Folliculom erscheint ihm daher überflüssig.

Die Bezeichnung Granulosazelltumor wendet als erster v. Werdt an. Seine 5 beschriebenen Fälle leitet er nach dem histologischen Bild von den Waldhard'schen Granulosazellherden ab. —

Unterzieht man alle beschriebenen Granulosazelltumoren einmal einer Durchsicht, so findet man, daß weder klinisch noch pathologisch-anatomisch Einheitlichkeit vorhanden ist. Klinisch durchaus gutartig verlaufene Fälle wurden vom Histologen als bösartig beschrieben, z. B. Aschner, der die Granulosazelltumoren histologisch den Karzinomen zurechnet, obwohl sie klinisch in der Minderzahl bösartig sind. Gegen dieses Verhalten wendet sich Schiller in seiner umfassenden Arbeit. Zeigt eine Geschwulst einen klinisch gutartigen Verlauf und macht nur histologisch einen bösartigen Eindruck, so ist das nach sei-

ner Ansicht ein Versagen der histologischen Diagnostik, denn der Beweis der Malignität muß vor allem als klinischer gewertet werden. Auch von beschränkter Bösartigkeit, d. h. langsamen Uebergreifen auf Nachbarorgane und langsamer, späterer Metastasierung kann nach Schiller keine Rede sein, wenn man die Fälle betrachtet, in denen enorm große Granulosazelltumoren weder Infiltrationswachstum noch Metastasierung zeigten. Ueber den Begriff der Malignität der Granulosazelltumoren waren die Meinungen geteilt. Sie wurden zunächst meistens als bösartig angesehen, die verschiedensten Bezeichnungen sind gewählt worden, die alle den karzinomatösen bösartigen Charakter der Tumoren ausdrücken sollten. Sternberg, Krompecher, Aschoff, Habbe und Aschner unterscheiden bösartige und gutartig. Formen. v. Werdt gibt an, daß die Tumoren bei jüngeren Individuen bösartig, bei älteren gutartig sind. Dieser Ansicht schließt sich Brenner an. R. Meyer hat seine Ansicht von der Malignität der Granulosazelltumoren etwas geändert. Heute hält man sie im allgemeinen für klinisch gutartig. (Esser, Klaften, Blau).

Nicht genug mit diesen Schwierigkeiten, die Ansichten waren auch geteilt, ob die Granulosazelltumoren vom Epithel oder vom Bindegewebe abstammen. Waldeyer und Pflüger haben diesen Streit lange für sich im Sinne der epithelialen Ableitung entschieden. Gegenteilige Meinungen sind immer wieder aufgetaucht, vor allem Fischel. Er versuchte an Hand eines großen Materials von Schnitten nachzuweisen, daß die Eizelle auf das umgebende Bindegewebe einen formativen Reiz ausübt, so daß dieses Granulosa bildet. Schiller leitet sie aus dem embryonalen Bindegewebe des ovariellen Mesenchymkernes ab. Er spricht diesem Gewebe eine besondere Widerstandsfähigkeit zu. Stammt die Granulosa tatsächlich vom Bindegewebe ab, so wäre damit das häufig in Granulosazelltumoren vorkommende fibrom- oder sarkomähnliche Gewebe erklärt. Gleichzeitig als Bejahung dieser Ansicht, wird von Schiller der Umstand angesehen, daß man häufiger Granulosazelltumoren und Fibrome im selben Ovar findet. Fälle dieser Art sind beschrieben von R. Meyer, Blau, Klaften, Plate. „Gemeinsame Ursachen bewirken, daß Reste des spezifischen und des un-

spezifischen Stromas undifferenziert liegen bleiben und gleichzeitig zu geschwulstmäßigem Wachstum erwachsen". Schiller meint, daß in den Fällen, in denen ein Fibrom Schleimhauthyperplasie bewirkt haben soll, es sich sicher um einen Granulosazelltumor niedriger Differenzierung gehandelt hat. Der allgemein gültige Standpunkt ist heute jedoch der, daß Granulosazelltumoren epitheliale Gebilde sind

Licht in das Dunkel der verschiedenen Ansichten und Einheitlichkeit, sowohl in pathologisch-anatomischer als auch in klinischer Hinsicht gebracht zu haben, ist im wesentlichen Verdienst R. Meyers.

Aus welchem Anlagematerial entstehen die Geschwülste? Diese Frage erregt immer wieder das Interesse, speziell der Pathologen. Man ist sich durüber einig, daß es meistens zum mindesten gewagt, wenn nicht unmöglich ist, aus einem fertigen Tumor Rückschlüsse auf seinen genetischen Ausgangspunkt zu stellen. Folgende Feststellung trifft R. Meyer zu Beginn einer seiner Arbeiten: „Es ist nicht ausgeschlossen, daß Geschwülste der Ovarien aus unreifen Zellen der ortsgehörigen normalen Gewebe hervorgehen, jedoch scheint dieses für das Parenchym ausgeschlossen, soweit es aus Granulosa und Theca besteht". Es ist also Granulosagewebe zur Tumorbildung unfähig, dazu kommt noch die weitgehende Abhängigkeit desselben von der Eizelle. Beweisend für die Abhängigkeit des Granulosagewebes von der Eizelle und daß eine Persistenz eilosen Granulosagewebes nicht besteht, sind die Fälle, in denen zuerst eine Röntgenkastration und später nachfolgende Totalexstirpation vorgenommen wurde. Dabei fand sich keinerlei Anhalt für selbständig existierende Granulosa. Weiterhin hat man daran gedacht, ob nicht ein hormonaler Reiz nach Absterben der Eizelle die Granulosa erhalten oder gar zu tumorartigem Wachstum bringen könnte. Ergebnisse der angestellten Versuche waren allgemein negativ. Es ist nicht möglich, durch Hormone Granulosa zu erhalten, wenn die Eizelle tot ist, wie es ebenso unmöglich ist, durch Hormone echte Geschwülste zu erzeugen.

Der Ansicht, Tumorbildung der normalen Granulosa aus diesen Gründen zu verneinen, sind heute fast alle Forscher.

Nach R. Meyer entstehen Granulosazelltumoren wie folgend:

Im fetalen Leben wird Granulosa im Ueberschuß gebildet; nicht alle wird zur Umhüllung der Follikel gebraucht und geht meistens zugrunde. Es können aber solche überschüssige Granulosazellen, bzw. unreife Vorstufen derselben erhalten bleiben und später zu irgendeinem Zeitpunkt zur Tumorbildung führen. Diese sogenannten Granulosazellballen sind öfters in Ovarien Neugeborener gefunden worden.

Ein weiterer Ausgangspunkt könnten die bei Erwachsenen gefundenen Zellhaufen sein, bestehend aus Granulosaepithelien mit follikuloiden Gebilden, die Neumann als Gewebsanomalien im Sinne der Hamartome auffaßt.

R. Meyer findet sich in weitgehender Uebereinstimmung mit v. Werdt, jedoch möchte er den Namen Granulosazelltumor, den v. Werdt wählt, so lange noch nicht als allgemeingültige Bezeichnung eingeführt wissen, bis wenigstens die einwandfreie Histogenese feststeht. Die Bezeichnung Granulosazelltumor wählt R. Meyer nur vom genetischen Standpunkt, vom morphologischen teilt er sie in follikuloide und zylindromatöse Tumoren ein.

1. Ueberwiegend follikuloide Form: follikelähnlicher Bau, d. h. die Tumorzellen haben die Neigung, sich regelmäßig um einen Sekrettropfen oder um Zellreste anzuordnen. Auffallend im mikroskopischen Bild sind zahlreiche rundliche Gebilde, umgeben von zylindrischem Epithel, mit nach außen gerichteter basaler Kernstellung. Diese Antipodenstellung wird auch von H. O. Neumann als Charakteristikum hervorgehoben. Inhalt der Vakuolen ist eine homogene oder auch konzentrisch geschichtete Masse, entstanden aus dem Plasma degenerierter Zellen. In einem gehen v. Werdt und R. Meyers Anschauungen auseinander. v. Werdt deutet die bindegewebige Umhüllung der Cysten als spezifisch für Granulosazelltumoren und bezeichnet sie als Theca externa. R. Meyer lehnt jedoch die Besonderheit dieser Bindegewebshülle ab, da viele Cysten diese Erscheinung zeigen. Es können nun Bindegewebssprossen in die follikuloiden Gebilde eindringen, deren Inhalt resorbiert und sie in mehrere Teile zersprengen. Die Auf-

sprengung kann so weit gehen, daß einzelne Epithelzellen von Bindegewebe umscheidet werden. Dieser Vorgang wird vornehmlich am Rande der Tumoren beobachtet. Neumann sieht darin einen zwischen dem Organgewebe und der Neubildung stattfindenden Kampf, der schließlich doch zugunsten letzterer entschieden wird.

2. Ueberwiegend zylindromatöse Form, die bei weitem häufigere Form: Charakteristisch sind epitheliale Strangbildungen. Die benachbarten Stränge bilden oft ein Labyrinth von Bogen, Wirbeln und Verzweigungen, es entstehen sogenannte moiréartige Bilder. Die Diagnosestellung ist in diesen Fällen oft schwierig, nur wenn sich im mikroskopischen Bild die Stränge etwas voneinander retrahieren, ist sie leichter, sonst sind Fehldeutungen, z. B. als Endotheliom gut möglich. Während die follikuloide Form ziemlich viel Stroma enthält, überwiegt bei der zylindromatösen das Parenchym. Man findet hier nur schmale Bindegewebssepten, die aber auch in die Epithelstränge eindringen und zu kleinen Abschnürungen führen.

Zwischen diesen beiden typischen Formen gibt es Mischformen, deren morphologisches Bild große Vielgestaltigkeit aufweist und nur genauestes Durchsuchen der Schnitte nach typischen Stellen eine einwandfreie Diagnosestellung zulassen. Unterzieht man sich aber dieser Mühe, so wird manches Ovarialkarzinom zu den Granulosazelltumoren zu rechnen sein. H. O. Neumann gibt an, daß $33^1/_3$ % seiner Ovarialkarzinome den Granulosazelltumoren zuzurechnen sind; er findet sich damit in Uebereinstimmung mit R. Meyer, Aschner, v. Werdt und Krompecher.

Ob nun follikuloid, zylindromatös oder Mischform, gemeinsam ist allen die Zellform, weiterhin daß sich zwischen den einzelnen Zellen kein Bindegewebe findet und daß die meisten Zellbezirke durch palisadenförmig angeordnete Zellreihen umschlossen sind.

Makroskopisch werden die Granulosazelltumoren als meist einseitig auftretende Geschwülste beschrieben, bis mannskopfgroß, im allgemeinen jedoch Faustgröße nicht übersteigend. Die Tumormassen durchbrechen ihre Kapsel nicht und bleiben gut gegen die Umgebung abgegrenzt. Ihre Oberfläche ist glatt, auf dem Durchschnitt charakteristisch

ist die markig-weiche Konsistenz und der gelbliche Farbton. Blutungen und Nekrosen finden sich bereits schon in kleinen Tumoren.

Weiter oben wurde bereits erwähnt, daß man die Granulosazelltumoren heute im allgemeinen als gutartig ansieht. Dazu sei noch erwähnt, daß in der Literatur sowohl Fälle von Metastasenbildung (Schiffmann, Emanuel, Koerner, Mathias, H. O. Neumann, Soltmann und Klein) als auch Rezidivbildungen (Walthard und v. Werdt) erwähnt sind. Es handelt sich dabei meist um jüngere Patientinnen. Aschner, v. Werdt und H. O. Neumann weisen darauf hin, daß Granulosazelltumoren bei jüngeren Personen meist malign sind.

Die Elemente der Granulosazelltumoren sind nun nicht nur morphologisch den Granulosazellen ähnlich, sondern zeigen auch Aehnlichkeiten in der Funktion. Mit dieser Tatsache kennzeichnen sich die wichtigsten klinischen Symptome: atypische Blutungen, besonders bei Patientinnen in der Menopause und Hypertrophie des Uterus, besonders der Schleimhaut. R. Meyer nimmt an, daß es ganz bestimmte Ovarialtumoren sind, die sowohl bei Frauen in der Menopause als auch bei geschlechtsreifen Frauen die Schleimhauthyperplasie bewirken. Er ist der gleichen Ansicht wie R. Schröder und Neumann und führt die Hyperplasie auf einen hormonalen Reiz der Granulosazellen zurück. An anderen Erklärungen fehlt es nicht. Die Konschegg'sche Theorie, die an Angaben von Ascanacy anknüpft, nach denen liegengebliebenes embryonales Gewebe Organe des Wirtes zur Hyperplasie anregen soll, wird abgelehnt. Moulonguet-Doléris führt die Wirkung auf trophische Einflüsse zurück, die durch Nervenanastomosen dem Uterus zugeleitet werden.

Wehse erklärt: „Durch das Wachsen des Tumors wird der Stoffwechsel im Ovarium vermehrt, dadurch könnte die Uterusschleimhaut sensibiliert werden".

Frank sieht postklimakterische Blutung bei gleichzeitig vorhandenem Ovarialtumor und bestehender Hyperplasie der Uterusschleimhaut nicht als Beweis für das Bestehen eines Granulosazelltumors an, ebensowenig als Beweis für hormonale Einflüsse auf den Uterus. Er schiebt

die mechanische Beeinflussung in den Vordergrund, die Zirkulationsstörungen mit nachfolgender Stauung hervorruft.

Schiffmann läßt die Möglichkeit offen, daß die Tumorbildung als Reiz auf das restliche Ovarialgewebe wirkt und aus ihm latente Qualitäten herausholt.

Ob der hormonale Einfluß die einzige Ursache der Schleimhauthyperplasie ist, diese Frage steht noch offen, denn sie ist auch bei Fibromen und Sarkomen beobachtet worden. Letztere Tatsache läßt R. Meyer den Gedanken aussprechen, einer möglichen Umwandlung von Granulosazelltumoren in Fibrome oder Sarkome, zumal man in vielen Granulosazelltumoren bindegewebig entartete Partien findet. Der Nachweis vermehrter Follikelhormonmengen bei Trägerinnen von Granulosazelltumoren ist im Blutserum, Urin und Kot immer gelungen. Schuschania, der sich mit diesen Mengenbestimmungen besonders befaßt hat, gibt folgende Zahlen an:

vor der Operation: in 5 Tagen im Harn: 326 M.E.
in 5 Tagen im Kot: 619 M.E.

Nach Entfernung des Tumors geht die Hormonausscheidung bald zurück.

8 Tage nach der Operation: in 8 Tagen im Harn: 158 ME. am 66.—70. Tag post op. ist sowohl im Harn als auch im Kot kein Hormon mehr nachweisbar.

Auch im Geschwulstgewebe selbst ist Follikelhormon nachgewiesen worden, indem man kastrierten Mäusen Tumorgewebe implantierte oder einen Tumorextrakt injizierte und einen positiven Ausfall der Brunstreaktion nach Allen-Doisy erhielt.

Klinisch teilt man die Granulosazelltumoren am besten ein:

1. Tumoren mit postklimakterischen Blutungen.
2. Tumoren im geschlechtsreifen Alter.
3. Tumoren in der Pubertät.

ad 1: Blutungen treten Monate oder Jahre nach der Menopause auf. Charakteristisch: Hypertrophie des Uterus, sowohl der Mucosa als der Muscularis, so daß der klimakterische Uterus die Größe eines geschlechts-

reifen erhält. In den meisten Fällen ist mehr oder weniger Ascites vorhanden.

ad 2: Seltener. Das Symptomenbild ist uncharakteristisch. Unregelmäßige Blutungen von verschiedener Intensität, oftmals mehrmonatliche Amenorrhoe, je nachdem eine größere oder kleinere Menge Hormon produziert wird. v. Szathmary gibt in 45 % seiner Fälle Amenorrhoe an. Wird nur eine kleine Menge Hormon produziert, so kommt es langsam zu einer cystisch-glandulären Hyperplasie, die zunächst zu längerer Amenorrhoe führt, an die sich dann verstärkte Blutungen anschließen. Wird eine große Menge Hormon produziert, so ist die Amenorrhoe nur kurz, es kommt bald zu Nekrosenbildungen der Hyperplastischen Schleimhaut und damit zu Blutungen. Die amenorrhoische Phase tritt bei Frauen in der Menopause nicht in Erscheinung. Machte man jedoch zur gegebenen Zeit eine Ausschabung, so würde man das Endometrium in der Proliferationsphase finden. Klaften weist noch auf die Möglichkeit hin, daß das vom Tumor produzierte Hormon vielleicht qualitativ vom normalen abweicht und deshalb Amenorrhoe eintritt. Typisch ist, daß nach der Operation der Menstruationszyklus wieder normal wird.

ad 3: Mehrere Fälle beschrieben, in denen der Granulosazelltumor eine Pubertas praecox bewirkt hat. (Pahl, Kleine, Harms).

Wegen ihrer Eigenschaften, das Myo- und Endometrium zur Proliferation zu bringen und die Brustdrüsen zu hyperämisieren, sind die Granulosazelltumoren als „verweiblichende und verjüngende" Tumoren angesprochen worden. Eine Vermännlichung durch Granulosazelltumoren nahmen Schiller und Lisseratzky in einem von Bingel beschriebenen Fall an; jedoch wurde der Tumor nachträglich nicht als Granulosazelltumor anerkannt. Klaften, der mehrfach eine Hypertrichosis bei Granulosazelltumoren beobachtete, möchte dies nicht als beweisendes Symptom einer Vermännlichung durch den Tumor ansehen. Nach R. Meyer ist die inkreterische Funktion der Granulosazelltumoren

eine spezifisch weibliche, ausgedrückt durch die oben beschriebenen Merkmale.

Worin soll nun die Therapie der Granulosazelltumoren bestehen? Die Antwort lautet: Operation! Verschieden sind nur die Auffassungen, ob dieselbe in einer Totalexstirpation der Adnexe und des Uterus bestehen soll, oder ob eine Entfernung des erkrankten Ovariums ausreichend ist. Dies richtet sich danach, wie weit die jeweiligen Operateure dem Granulosazelltumor eine gewisse Bösartigkeit zuerkennen. Klaften berichtet von 4 Fällen, bei denen, selbst bei klimakterischen Frauen, nur der Tumor entfernt wurde und die, bei den stattgefundenen Nachuntersuchungen keinen pathologischen Genitalbefund zeigten. Bestechend ist letztere Methode natürlich vor allem bei Frauen in der Geschlechtsreife, denen dadurch der menstruelle Cyklus und die Gebärfähigkeit erhalten bleiben. Unbeachtet seien jedoch nicht die Stimmen, die den Granulosazelltumoren gerade jugendlicher Individuen Bösartigkeit nicht absprechen. Bei unvollständig operierten Fällen wird Röntgennachbestrahlung empfohlen. (Klaften, Kleine, Stefanszik, Walthard, v. Werdt) nach deren Urteil Granolosazelltumoren sehr strahlensensibel sind. Kleine warnt vor Bestrahlung, er sah in einem Fall, wobei im Douglas einige Tumorgewebsreste zurückgeblieben waren, rapides Wachstum.

Im folgenden möchte ich einige Fälle, die wir in unserer Klinik zu beobachten Gelegenheit hatten, näher ausführen:

Iall I.: 3233/1937.

55-jährige Patientin, die nie ernstlich krank war. 4 Partus, 1 Abort, Menopause seit dem 49. Lebensjahr. 1933 Entfernung eines Gebärmutterpolypen. Im Dezember 1936 wird wegen ständiger geringer Blutung, die 4 Wochen vorher begann, eine Abrasio mucosae vorgenommen. Palpatorisch findet sich ein etwas verdickter Uterus von 8,5 cm Sondenlänge. Mikroskopischer Befund: Hyperplasie und Endometritis. Im Juni 1937 erneute Blutungen von wechselnder Stärke, mit kurzen Unterbrechungen. Wegen plötzlich auftretender stärkerer Blutung erneute Abrasio. (Mikroskopisch: Corpusschleimhautpolyp). Bei dieser Gelegenheit wird ein kindskopfgroßer, freibeweglicher Tumor in abdomine festgestellt. Operation empfohlen, die von der Patientin

aber vorläufig abgelehnt wird. Anfang Oktober 1937 kommt Patientin von selbst zur Operation, es sind seit der letzten Abrasio keine Blutungen wieder aufgetreten, auch sonst keinerlei Beschwerden.

Im Status außer einer leichten Verbreiterung des Herzens nach links und rechts und einem systolischen Geräusch über allen Ostien, keine Besonderheiten. R. R. 135/80, Blutbild: normal. Blutsenkung (Linzenmeyer) 1 Stunde 50 Minuten.

Bei Eröffnen der Bauchhöhle fließt ca. ein Wasserglas voll bernsteingelber, klarer Ascites ab. Es stellt sich ein kindskopfgroßer, vom linken Ovar ausgehender Tumor ein, der nirgends verwachsen ist. Salpingo-Oophorektomia sin. Wegen einer linsengroßen verdächtigen Stelle am rechten Ovar, werden die rechten Adnexe entfernt. Leider sind von dieser verdächtigen Stelle am rechten Ovar keine Schnitte angefertigt worden, so daß es sich meiner Kenntnis entzieht, ob es sich vielleicht um einen kleinen Granulosazelltumor gehandelt hat. Glatter Wundverlauf, am 18. Tag post op. geheilt entlassen.

Makroskopische Beschreibung des Tumors: kindskopfgroß, von ellipsoider Gestalt. Er zeigt eine überall glatte Oberfläche, mit darin verlaufenden, etwas gestauten Gefäßen. Seine Farbe ist vorwiegend grau, stellenweise mit gelblichen Flecken, in denen wieder bläuliche Verfärbungen erkenntlich sind. Auf dem Schnitt herrscht Elfenbeinfarbe vor, worin sich bläulich bis schmutzig verfärbte, nicht scharf abgegrenzte Flecken abheben. Es handelt sich dabei um alte Blutungsherde und Nekrosen. Die Konsistenz des Tumors ist weich, markig. Markige, solide Partien wechseln mit cystischen Hohlräumen bis Pflaumengröße ab. Letztere sind teils mit gelblichen, gallertigen, teils mit schmutzig verfärbten Massen angefüllt. Ihre Innenfläche ist glatt. Die cystischen Partien nehmen an Zahl zentralwärts zu.

Auf dem mikroskopischen Bild sieht man ein weitverzweigtes, meist in breiten Zügen verlaufendes, reichlich Gefäße enthaltendes Bindegewebe, dessen Zellen schlanke, spindelige Kerne aufweisen. Zwischen diesen großen Bindegewebszügen liegen, neben mit einer homogenen Masse angefüllten Hohlräumen, sich dunkler färbende Zellkomplexe, die meist solid angeordnet sind, und sich nicht immer scharf gegen ihre Umgebung absetzen. An anderen Stellen erkennt man Züge derselben Zellart sich girlandenförmig mit Bindegewebszügen durchziehen. Es entsteht das sogenannte moiréartige Bild. Besonders deutlich ist diese Strangbildung dort, wo sich die einzelnen Zellzüge, anscheinend durch die Fixierung etwas voneinander retrahiert haben. Die soliden Zellkomplexe sind teils mehr, teils weniger von kleinen bis kleinsten, zum Teil konfluierenden Hohlräumen durchsetzt, welche mit einer homogenen Masse angefüllt sind, außerdem liegen darin sehr häufig rundliche Zellen mit großen Kernen oder Reste derselben. Diese kleinen, follikelähnlichen Hohlräume werden ausgekleidet von einem einreihigen, rundlich bis cylindrisch, seltener durch Druck flachgedrücktem Epithel, dessen einzelne Zellen sich weder von denen der soliden Zellkomplexe, noch von denen der girlandenförmig angeordneten Partien unterscheiden. Diagnose: Granulosazelltumor!

Fall II. 2872/1937.

59-jährige Patientin, die nie ernstlich krank war. Partus —. Abortus —. Menopause seit dem 54. Lebensjahr. Seit ca. 40 Jahren ein Knoten in der linken Brust, der seitdem unverändert geblieben sein soll. Vor reichlich 1 Monat bemerkte Patientin eines Tages etwas gelblichen Ausfluß, sowie etwas Blut in der Wäsche. Diese Erscheinungen sind nie wieder aufgetreten, auch sonst keinerlei andere Beschwerden. Bei der wenige Tage später stattfindenden Untersuchung wird ein Tumor in abdomine entdeckt. Status: keine Besonderheiten. R. R. 160/90. Bild normal. Blutsenkung 2 Stunden, 15 Minuten.

Bei dem aus der linken Brust exstirpierten Knoten handelt es sich um eine Adenofibrosis mammae.

Laparotomie: Ein ca. gänseeigroßer, vom linken Ovar ausgehender Tumor wird sichtbar. Derselbe ist nirgends verwachsen. Uterus und rechte Adnexe sind gesund. Wegen des Verdachtes auf Malignität des Tumors wird eine Totalexstirpation des Uterus und der Adnexe vorgenommen.

Völlig normaler und komplikationsloser Wundverlauf. Am 23. Tag post op. geheilt entlassen.

Makroskopisch: normal großer Uterus von birnenförmiger Gestalt mit einem walnußgroßen und einigen erbsgrossen, subserösen Myomknoten im Fundus. Die Schleimhaut ist überall glatt und zeigt keine wesentliche Proliferation. Portio glatt. Die rechte Tube ist ampullär geöffnet, ohne krankhafte Veränderungen. Das rechte Ovar ist senil-atrophisch, es trägt an seinem medialen Pol eine kirschgroße, mehrkammerige, glattwandige Cyste. Linke Tube ebenfalls gesund. An Stelle des rechten Ovars findet man einen oberflächlich glatten, leicht höckerigen Tumor von ca. Gänseeigröße. Er zeigt gelblich-graue Farbe, durchsetzt von bläulichen Flecken. Seine Konsistenz ist mäßig derb. Auf dem Schnitt erkennt man eine solide, gelblich-markige Masse, die nur vereinzelt, besonders an den Randpartien, die auch auf der Oberfläche sichtbaren blauen Flecken zeigt. Keine Hohlraumbildungen.

Mikroskopisch: Das mikroskopische Bild ist sehr wechselnd. An verschiedenen Stellen überwiegt die Bindegewebswucherung, an anderen Stellen wird das Bild von dichtgedrängt liegenden, epithelialen Massen beherrscht. Feine Bindegewebszüge spalten die großzelligen, bunte Kerne tragenden, epithelialen Bildungen in mehr- bis einreihige Züge auf, die sich eine Strecke verfolgen lassen, um dann mehr oder weniger deutlich scharf abzubrechen und von Bindegewebszügen abgeschnitten zu werden. Es entsteht ein wirres Bild sich durchflechtender, verschieden dicker Gewebszüge, teils bindegewebiger, teils epithelialer Herkunft. Dort, wo die epithelialen Zellen überwiegen, wird das Bild ruhiger. In den soliden Partien (bindegewebsarm) sind kleine Hohlräume zu erkennen. Sie werden von einer einreihigen Lage dieser großen Zellen, die sich gegen ihre Umgebung mehr oder weniger scharf abgrenzen, ausgekleidet. Innerhalb dieser kleinen Hohlräume sind Zellreste bzw. einzelne oder mehrere Zellen zu erkennen. Einzelne größere Hohlräume enthalten homogene Massen, ihre Wand wird begrenzt durch

eine sich scharf absetzende einreihige Epithelschicht, deren Zellen durch Druck flacher geworden sind, sich aber sonst von den umgebenden Zellen nicht unterscheiden. Die umgebenden Bindegewebszüge zeigen stellenweise deutliche hyaline Degeneration mit Ablagerung von Hämosiderin. Nekrosen sind nur in geringer Zahl vorhanden. Auffallend sind an einzelnen Stellen scharf abgegrenzte runde Zellhaufen, die teilweise zentral einen kleinen Hohlraum enthalten, der abermals von einem einreihigen Epithelsaum begrenzt ist. Das Endometrium ist flach mit stellenweisen, hyperplastischen Anteilen. Einzelne Züge von Endometrium erstrecken sich tief in die Muskulatur hinein (die halbe Wand durchsetzend). In den nach außen gelegenen Partien erkennt man 2 kleine Myombildungen.

Fall III. 533/1936.

55-jährige Patientin, die seit 1930 in Behandlung wegen einer Herzmuskelschwäche steht. Bis Mai 1934 normaler und regelmäßiger Menstruationszyklus. Seit dieser Zeit zwischen den einzelnen Perioden andauernd etwas blutiger Ausfluß und leichte Blutungen. Im März 1935 wurde ein Myom festgestellt, eine Operation von der Patientin jedoch abgelehnt. Seit Juni desselben Jahres erfolglose homöopathische Behandlung wegen der Blutungen. Im Dezember 1935 traten zunehmende Druckschmerzen im Unterleib auf, Zunahme des Leibesumfanges und Gewichtsabnahme. Im Februar 1936 Aufnahme.

Patientin befindet sich in reduziertem Kräfte- und Ernährungszustand. Haut welk und blaß. Schleimhäute mäßig durchblutet. Im Unterbauch fühlt man einen gut mannskopfgroßen, mehrhöckerigen, druckempfindlichen Tumor. Blutbild: normal. Blutsenkung: 14 Minuten..

Nach mehrtägiger Vorbereitung mit Digitalan Laparotomie. Bei Eröffnen der Bauchhöhle fließt etwa 1,5 l hellbräunlicher Ascites ab und es stellt sich ein mannskopfgroßer Tumor des linken Ovariums ein. Eine Dünndarmschlinge ist ausgedehnt mit ihm verwachsen, kann jedoch mühelos mit der Hand abgelöst werden. Der Tumor ist um 360 ^{0} stielgedreht. An der vorderen Bauchwand ist er ebenfalls adhärent, kann aber auch sehr leicht abgelöst werden. Nach Entfernen der linken Adnexe sieht man den Uterus. An diesem findet sich ein faustgroßer Myomknoten, der in den Douglas hineinentwickelt ist. Das rechte Ovar trägt einen kleinen Tumor, deshalb Entfernen des Uterus und der rechten Adnexe.

Der Heilverlauf war durch Cystitis, Thrombose, einen Abceß am rechten Oberschenkel und eine leichte Lungenembolie verzögert. Durch das lange Liegen trat eine leichte Versteifung im linken und rechten Kniegelenk auf, die sich durch Wärme und Heilgymnastik erheblich besserte. Am 77. Tag post op. gebessert mit guter Gewichtszunahme entlassen. Eine Nachuntersuchung im August 1938 ergab kein Rezidiv und eine weitere Gewichtszunahme von 60 auf 70 kg.

Das makroskopische Präparat ist leider nicht erhalten geblieben, so daß auf eine nähere Beschreibung verzichtet werden muß.

Im Fundus des Corpus uteri wurde ein 2 cm langer Polyp gefun-

den, die Schleimhaut zeigte das Bild der cystischen Hyperplasie. Der vom linken Ovar ausgehende, kopfgroße Tumor war vielkammerig, angefüllt mit einer markig, weißen Substanz.

Mikroskopisch in der schwachen Vergrößerung sieht man ein fast homogen erscheinendes, zellreiches Gewebe, welches durch spärliche Bindegewebszüge in einzelne Felder aufgespalten wird. Doch schon bei etwas stärkerer Einstellung löst sich die Homogenität durch ein feines weit verzweigtes Spaltsystem auf, wodurch einzelne abgegrenzte balkenförmige Zellzüge erkenntlich werden. Jedoch lassen sich diese kurzen Gewebsbälkchen meist nur eine kleine Strecke weit verfolgen, um dann von anderen abgelöst zu werden. Nur die feinen Spalträume, in denen sich manchmal einige Bindegewebsfasern finden, lassen die durcheinanderliegenden, sich verschlingenden Balkenzüge von einander unterscheiden. Das einzelne Bälkchen besteht aus zwei bis mehr Reihen großkerniger Zellen. Oefter sieht man auf dem Schnitt kleine Gruppen oder sogar einzelne, von einem feinen Ring von Bindegewebe umgebene Zellen liegen, die offenbar durch das Bindegewebe von benachbarten Bälkchen abgesprengt wurden. Nirgends findet sich die typische follikuloide Anordnung der Zellen.

Diagnose. Granulosazelltumor.

In den vorliegenden drei Fällen handelt es sich um Frauen, die im Klimakterium stehen, also zu der Gruppe gehörig, in der Granulosazelltumoren am häufigsten sind. Anamnestisch ist in Fall 1 und 2 nichts Besonderes hervorzuheben. Daß die zweite Patientin schon nach einem fast unmerklichen einmaligen Auftreten von Blut ärztlichen Rat suchte, muß man wohl der Vorsicht der Patientin zu Gute rechnen, denn höchst wahrscheinlich wäre es doch zu wiederholten Blutungen gekommen. Schiffmann weist allerdings darauf hin, daß es wichtig zu wissen ist, daß die Blutung tatsächlich nur eine einmalige zu sein braucht, um bei weiterem Wachsen des Tumors aufzuhören. Anders verhält es sich schon in Fall 3. Denn die hier bestehende Gewichtsabnahme, ist an und für sich für Granulosazelltumoren uncharakteristisch. Das klinische Bild erweckt von vornherein den Eindruck der Malignität und erst die histologische Diagnose zeigt das Gegenteil. Die Größe des Tumors (mannskopfgroß) sowie die oberflächlichen Verwachsungen, als auch seine Stieldrehung sind als Zeichen der Gutartigkeit zu werten, gerade letzteres Symptom ist den benignen Ovarialtumoren eigen. Schiller sieht allerdings die bilateralen Granulosazelltumoren, auch wenn sie nur von geringer Größe sind, als malign an; wogegen

in diesem Fall die nach 2 Jahren festgestellte Rezidivfreiheit spricht. Eine noch auftretende Rezidivbildung ist nicht zu erwarten, da erfahrungsgemäß Rezidive bei Ovarialtumoren viel früher auftreten. Nach Schiller zeichnet sich eine eventuelle Rezidivbildung bei Granulosazelltumoren dadurch aus, daß sie völlig abgegrenzt bleiben, nicht auf das Peritoneum übergreifen und ihre Operabilität genau so erfolgreich ist, wie die des Primärtumors. Pathognomonisch ist in allen 3 Fällen die glanduläre Hyperplasie des Endometriums mit dem daraus entstehenden wichtigsten Symptom der Blutung. Die in Fall 1 schon 16 Monate vor der Operation vorgefundene Hyperplasie ist wohl ebenso eine Folge des damals schon bestehenden, wenn auch kleinen, palpatorisch noch nicht nachweisbaren Granulosazelltumors. Ein nicht seltener Befund ist die Kombination von Granulosazelltumoren mit anderen Eierstocksgeschwülsten, namentlich Fibromen. Es handelt sich dann nach Ansicht der meisten Autoren um genetisch verschiedene Produkte. Nicht selten ,ist auch das gleichzeitige Auftreten von Myomen, wie in Fall 2 und 3. Nach Hegar-Trenholm sind sie der Ausdruck einer ovariellen Hyper- bzw. Dysfunktion. Der Granulosazelltumor übt nicht nur auf das Endo- sondern auch auf das Myometrium einen hormonalen Einfluß aus. Mikroskopisch gehören Fall 1 und 2 der Mischform zwischen follikuloider und trabekulärer Tumorform an, während es sich im 3. Fall um eine ausgesprochene trabekuläre s. zylindromatöse Form handelt. Deutlich in allen 3 Fällen ist die Aufspaltung der Parenchymanteile durch feine Bindegewebssprossen, so daß das typische Bild der Follikel oder Trabekel oftmals nicht mehr deutlich ist, sondern nur noch einige wenige Zellen inmitten von Bindegewebe liegen. Die dabei beobachtete hyaline Degeneration des Bindegewebes ist als Schädigung aufzufassen, hervorgerufen durch den Kampf des Bindegewebes gegen das Tumorgewebe.

Zum Schluß möchte ich noch eine Besonderheit der vorliegenden Fälle erwähnen. In Fall 2 und 3 handelt es sich um Schwestern. Ich möchte diese Tatsache nur erwähnen, ohne irgendwelche Schlüsse daraus zu ziehen. Bisher sind noch keine ähnlichen Angaben in der Literatur zu finden.

Zum Schluß meiner Ausführungen gestatte ich mir, meinem Lehrer, Herrn Professor Dr. med. P. Schäfer, für Ueberlassung des Themas meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Aschner: Ztbl. f. Gyn. 1922. Ueber einen eigenartigen Ovarialtumor aus der Gruppe der Folliculome.
2. Donough, Mc.: Amer. I. Obstetr. 1933, ref. Ztbl. f. Gyn. 1937. Granulosazelltumor ohne uterine Blutung.
3. Esser: Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 79. Ueber dass Folliculoma s. Oophoroma ovarii.
4. Frankl: Ztbl. f. Gyn. 1929. Zur Frage der Blutungen in der Menopause.
5. Gottschalk: Archiv f. Gyn. 59. Ein neuer Typus einer kleincystischen,, bösartigen Eierstocksgeschwulst.
6. Habbe: Ztbl. f. Gyn. 1931. Beitrag zur Frage der Granulosazelltumoren.
7. Harms: Ztbl. f. Gyn. 1937. Ueber Granulosageschwülste bei jungen Mädchen.
8. Hörrmann: Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 80. Granulosazellgeschwulst des Ovars.
9. Ingier: Archiv f. Gyn. 83. Kasuistische und kritische Beiträge zum sogen. „Folliculoma ovarii".
10. Isbruch: Ztbl. f. Gyn. 1926. Ueber Granulosazelltumoren der Ovarien, insbesondere bei älteren Frauen mit gleichzeitiger Schleimhauthypertrophie des Uterus.
11. Kehrer: Endokrinologie für den Frauenarzt.
12. Klaften: Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 86. Zur Klinik und Anatomie der Granulosazelltumoren des Eierstockes.
13. — Ztbl. f. Gyn. 1935. Weiterer Beitrag zur Kenntnis der Granulosazelltumoren.
14. Kleine: Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 95. Die Sonderstellung der Granulosazelltumoren des Ovariums in klinischer, histologischer und strahlentherapeutischer Hinsicht.
15. Mandelstamm: Archiv f. Gyn. 1932. Beitrag zur Kenntnis der Follikulome des Eierstocks.
16. Meyer, R.: Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 1912. Zur Kenntnis der normalen und abnormen embryonalen Gewebseinschlüsse und ihrer pathologischen Bedeutung.
17. ders.: Archiv f. Gyn. 1918. Drei Beiträge zur Kenntnis seltener Ovarialtumoren.
18. ders.: Ztbl. f. Gyn. 1925. Pathol. Hypertrophie der Uterusschleimhaut im Gefolge von Ovarialtumoren.
19. ders.: Ztschr. f. Geb. u. Gyn. 1930. Ueber die Art der zur Vermännlichung führenden Ovarialtumoren.